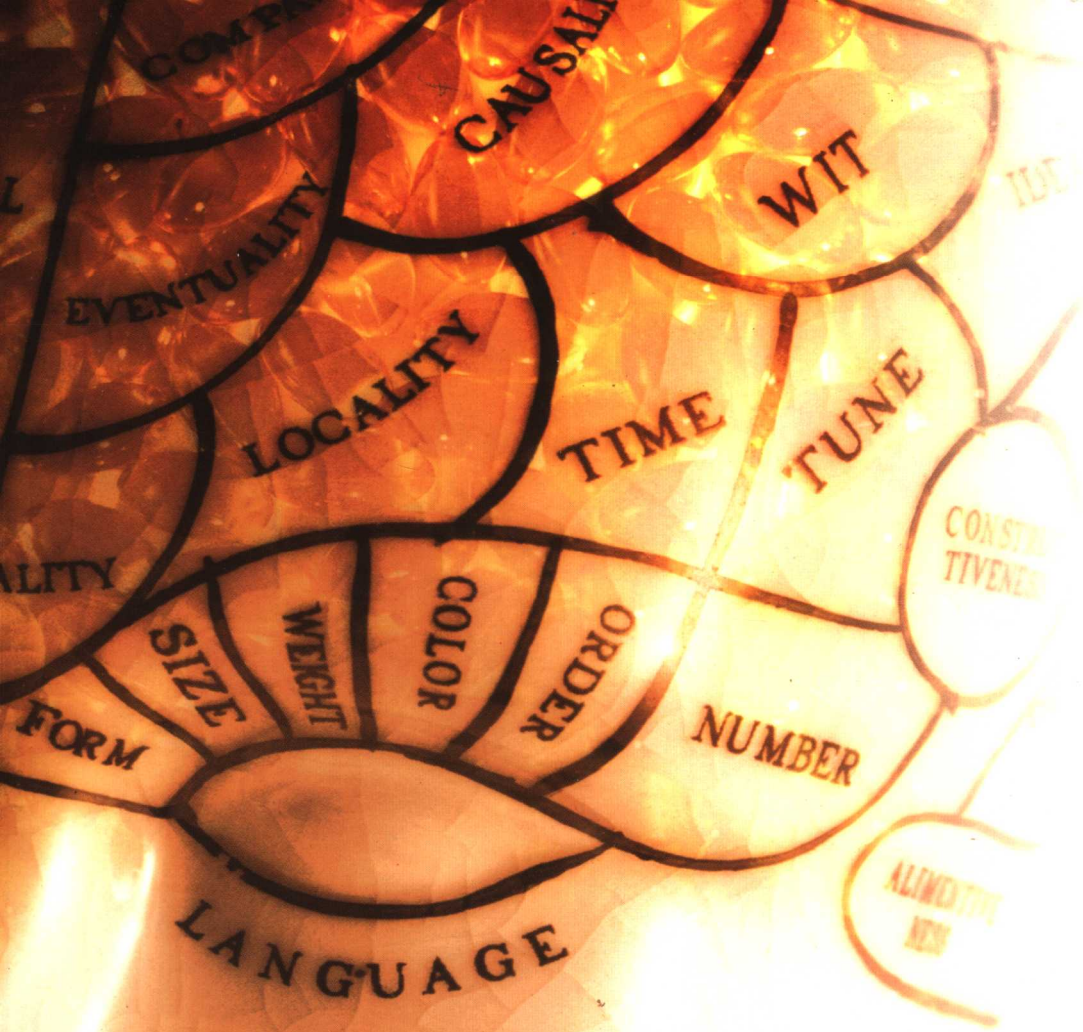




中国 遗传咨询

主编 余元勋 马 旭 余国斌

ZHONGGUO
YICHUAN ZIXUN



安徽科学技术出版社

中国遗传咨询

主编 余元勋 马 旭 余国斌
编委 李建平 张 立 刘 萍 孙国梅
朱 霖 鹿经柏 顾春蕾 李 静
许 赣 牛于华 徐 岩 鲍远程
王爱玲

安徽科学技术出版社

图书在版编目(CIP)数据

中国遗传咨询/余元勋,马旭,余国斌主编. —合肥:安徽
科学技术出版社,2003.6

ISBN 7-5337-2671-5

I. 中… II. ①余…②马…③余… III. 遗传咨询-
中国 IV. R394

中国版本图书馆 CIP 数据核字(2002)第 097036 号

*

安徽科学技术出版社出版
(合肥市跃进路 1 号新闻出版大厦)

邮政编码:230063

电话号码:(0551)2825419

新华书店经销 合肥远东印刷厂印刷

*

开本:787×1092 1/16 印张:27.5 字数:532 千

2003 年 6 月第 1 版 2003 年 6 月第 1 次印刷

印数:3 000

定价:41.50 元

(本书如有倒装、缺页等问题,请向本社发行科调换)

前 言

多年来,党和国家领导非常重视优生优育工作,将稳定低生育水平和努力提高人口素质作为强国富民安天下的国策之一。

在新的世纪,我国人口再生产类型要从目前的“低出生、低死亡、低增长”向“低出生、低死亡、低增长、高素质”的方向作出历史性转变。江泽民同志指出,提高人口素质首先应从提高出生人口素质抓起,应该按照《母婴保健法》及《人口与计划生育法》努力降低我国人群中遗传病、先天性畸形及先天残疾(盲、聋、哑、弱智)等的发病率。由于历史的原因,我国大多数临床医师掌握的医学遗传学知识尚少,加上相关的疾病种类繁多、症状错综复杂,遗传方式也多种多样,诊断和咨询的困难较大,需要好的工具书。

本书由卫生保健和计划生育等部门专家通力合作,在多年来举办遗传咨询培训班经验的基础上,结合国内外最新进展而编写。在编写过程中注重实用、简明,图文并茂,既讲述了相关的基础理论知识,又对我国发病率较高的病种的临床表现和子代再发风险的计算等做了较详实的介绍,是目前我国一部大型的具有较高实用价值和临床应用价值的专著。

在本书的编写过程中,编委会曾得到国家一些领导和专家的关心、指导和帮助,在此深表衷心的感谢。由于编写时间所限,个别部分也会有不完善的地方,希望读者批评、指正。

编委会

2003年4月

目 录

第1章 精子与卵子的发生	1
1 人类精子的发生	1
2 人类卵子的发生	3
3 减数分裂的性别差异	6
第2章 人胚胎的发育	8
1 人胚胎的发育	8
2 受精	9
3 人胚胎的发育过程	10
4 细胞的增殖	11
第3章 染色体与染色体畸变	14
1 染色质与染色体	14
2 有丝分裂过程中染色体形态的变化	16
3 减数分裂中的染色体变化	19
4 人类染色体的识别	20
5 染色体畸变与染色体病	32
第4章 遗传的分子生物学基础	49
1 人类基因组	49
2 遗传的分子基础	50
3 基因研究与医学遗传学的关系	58
第5章 遗传的基本定律	62
1 分离律	62
2 自由组合律	63
3 连锁与交换律	65
4 统计学概率在遗传规律中的应用	66
第6章 单基因遗传病的遗传方式	68
1 概述	68
2 常染色体显性遗传病(AD)	69
3 常染色体隐性遗传病(AR)	75
4 X连锁遗传病	82
5 Y连锁遗传病	87

6 线粒体病	87
7 Bayes 法在计算单基因遗传发病风险中的应用	89
第 7 章 多基因遗传病的遗传方式	94
1 多基因遗传的定义和特点	94
2 多基因遗传病的特征	98
第 8 章 出生缺陷	112
1 出生缺陷的定义和内容	112
2 出生缺陷的分类	112
3 出生缺陷种类与国际疾病分类	114
4 出生缺陷监测方法与结果	115
第 9 章 智力低下	119
1 概述	119
2 智力低下的分级	119
3 智力低下的流行病学	120
4 智力低下的病因学	121
5 智力低下的预防	122
6 智力低下的治疗和康复	128
第 10 章 遗传咨询	130
1 遗传咨询的概述	130
2 遗传病再发风险的估计	142
第 11 章 人类主要遗传病的发病率	161
1 染色体病的发病率	161
2 常染色体显性遗传病的发病率	162
3 常染色体隐性遗传病的发病率	163
4 X 连锁遗传病的发病率	164
5 我国的主要单基因遗传病的发病率	165
6 我国的一些多基因遗传病的发病率	166
第 12 章 遗传筛查与遗传登记	167
1 遗传筛查	167
2 遗传登记	172
第 13 章 病残儿童医学鉴定	177
1 病残儿童医学鉴定概述	177
2 病残儿童医学鉴定的方法	179
3 病残性疾病的病因学分析	181
第 14 章 优生立法	187
1 优生立法的目的与重要意义	187

2	中华人民共和国婚姻法	187
3	婚姻登记管理条例	188
4	中华人民共和国母婴保健法实施办法	188
5	中华人民共和国人口与计划生育法	206
6	计划生育技术服务管理条例实施细则	211
第 15 章	心血管系统疾病	222
1	原发性高血压	222
2	动脉粥样硬化性心脏病(冠心病)	223
3	房间隔缺损	225
4	室间隔缺损	227
5	法洛四联症	229
6	动脉导管未闭	232
第 16 章	呼吸系统疾病	234
1	支气管哮喘	234
2	α_1 -抗胰蛋白酶缺乏性肺气肿	235
3	原发性痛风	236
第 17 章	神经-肌肉系统、精神性疾病	238
1	重症肌无力	238
2	假性肥大型肌营养不良	239
3	强直性肌营养不良	246
4	腓骨肌萎缩症	247
5	无脑儿	248
6	球形细胞型白质营养不良(半乳糖神经酰胺贮积症)	251
7	原发性癫痫	252
8	慢性进行性舞蹈病	253
9	遗传性痉挛性共济失调	258
10	肝豆状核变性	259
11	多发性神经纤维瘤病	261
12	结节性硬化症	262
13	躁狂抑郁性精神病	263
14	精神分裂症	264
15	遗传性小脑运动共济失调	266
第 18 章	骨骼系统疾病	268
1	小头畸形	268
2	脊柱裂	270
3	软骨发育不全	271

4 成骨不全	272
5 蜘蛛指(趾)综合征	275
6 多指(趾)	276
7 先天性髋关节脱位	276
8 并指(趾)	277
9 先天性马蹄内翻足	279
10 多发性软骨外生骨疣	280
11 指关节僵直	281
12 骨质石化病	282
第 19 章 消化系统疾病	284
1 消化性溃疡	284
2 家族性多发性结肠息肉	285
第 20 章 泌尿生殖系统疾病	287
1 抗维生素 D 性佝偻病	287
2 婴儿多囊肾	291
3 尿道上下裂	292
4 睾丸女性化综合征	292
5 多囊肾(成年型)	293
第 21 章 血液系统疾病	295
1 急性间歇性卟啉病	295
2 范可尼贫血	296
3 遗传性球形红细胞增多症	297
4 血小板无力症	298
5 葡萄糖-6-磷酸脱氢酶缺乏症	299
6 血友病 A、B	300
7 血红蛋白 M 病	304
8 β 海洋性贫血	304
9 α 海洋性贫血	310
10 新生儿溶血性黄疸	313
第 22 章 代谢性疾病	316
1 黏多糖病 I 型	316
2 糖原贮积病 I 型	318
3 糖原贮积病 II 型	320
4 糖原贮积病 III 型	321
5 半乳糖血症(经典型)	322

6	半乳糖激酶缺乏性半乳糖血症	324
7	家族性高胆固醇血症	325
8	家族性高甘油三酯血症	327
9	组氨酸血症	328
10	胱氨酸尿症	329
11	苯丙酮尿症	330
12	婴儿性家族性黑蒙性痴呆	335
13	黑尿酸症	336
14	全身性白化病	338
15	2 型糖尿病	341
16	1 型糖尿病	343
17	肾源性糖尿病	344
第 23 章 内分泌系统疾病		345
1	遗传性垂体性侏儒	345
2	散发性克汀病	347
3	地方性克汀病	347
4	先天性肾上腺皮质增生症	348
第 24 章 免疫系统疾病		351
1	免疫球蛋白缺乏症(Bruton 型)	351
2	原发性补体 C ₂ 缺乏症	352
3	原发性补体 C ₃ 缺乏症	353
4	慢性肉芽肿	354
第 25 章 眼科疾病		355
1	上睑下垂	355
2	先天性小眼球	356
3	先天性小角膜	356
4	先天性无虹膜	357
5	先天性白内障	358
6	视网膜色素变性	360
7	家族性卵黄状型及少年型黄斑变性	361
8	视网膜母细胞瘤(Rb)	362
9	中度近视(单纯近视)	366
10	高度近视(变性近视)	366
11	原发性闭角性青光眼	368
12	原发性先天性青光眼	369

13	原发性先天性眼球震颤	370
14	先天性红绿色盲和色弱	370
15	先天性全色盲	372
16	共转性外斜视	373
17	无脉络膜症	374
第 26 章 耳鼻喉及口腔疾病		376
1	遗传性梅尼埃病	376
2	耳硬化症	377
3	遗传性先天性耳聋	378
4	遗传性牙釉质生长不全	383
5	牙本质生长不全	384
6	唇裂	385
7	腭裂	386
8	唇裂和腭裂	386
第 27 章 皮肤科疾病		389
1	寻常鱼鳞癣	389
2	色素失调症	390
3	牛皮癣	391
4	有汗性外胚层发育不良症	392
5	无汗性外胚层发育不良症	393
6	着色性干皮病	394
第 28 章 肿瘤		396
1	肾母细胞瘤	396
2	乳腺癌	397
第 29 章 多系统疾病		400
1	口 - 面 - 指(趾)综合征	400
2	儿童早老症	401
3	成人早老症	402
4	劳 - 蒙 - 毕综合征	403
第 30 章 染色体病		405
1	性腺发育不全症	405
2	先天性精小管发育不良	406
3	真两性畸形	407
4	47, XYY 综合征	410
5	脆性 X 染色体综合征	410
6	先天愚型	412

7	18 三体综合征	416
8	13 三体综合征	418
9	猫叫综合征	419
10	习惯性自发性流产	419
11	先天性多发畸形儿	420

第 1 章

精子与卵子的发生

遗传与变异,表现为生物个体与子代之间性状上的相似与差异,但从本质上讲,则是遗传信息在一定环境下的传递与表达问题。

亲代与子代之间遗传信息的传递是通过亲代的生殖过程来实现的。在这一过程中,充当上下代间遗传信息传递媒介的,则是生殖细胞。

生殖细胞的发生也称配子发生,是指精子和卵子的形成过程。它的发生有时间性和减数分裂的规律性,精子和卵子的发生都经历大致相似的几个阶段。

1 人类精子的发生

人类精子发生在睾丸,产生的精子在生殖管道的运转过程中得以成熟。附睾、性腺分泌的产物是精浆的主要成分,也是精子赖以生存的最适宜的微环境。阴茎是性交器官,而阴囊对睾丸的保护及局部温度的调节作用,保证了睾丸正常的精子发生。

上述生理过程是由生殖 - 内分泌系统,即下丘脑 - 垂体 - 睾丸系统来调控的。

1.1 精子的发生

精子发生在精曲小管的生精上皮中,上皮的生精细胞包括精原细胞、初级精母细胞、次级精母细胞、精子细胞和精子。

精子的发生经历以下时期:

(1)增殖期。睾丸的精曲小管上皮细胞具有很强的增殖能力,通过连续的有丝分裂,可以产生大量的精原细胞。人体精原细胞的染色体数目同其他体细胞一样,都是二倍体($2n$),即具有 23 对(46 条)染色体。

(2)生长期。此期主要是精原细胞体积上的增大,增大后的精原细胞叫初级精母细胞。染色体数仍为 46 条($2n$)。

(3)成熟期。初级精母细胞在成熟期中,进行 2 次连续的分裂,但染色体只复制

1次,结果形成的4个精细胞中,染色体数目减少了一半,故称减数分裂或成熟分裂。第1次分裂后,形成2个次级精母细胞。每1个初级精母细胞经过第2次分裂,形成4个精细胞,染色体数目减少了一半,成为单倍体($n=23$)。

(4)变形期。此期精细胞经过形态的改变和发育后,形成运动灵活的成熟精子(图1-1)。

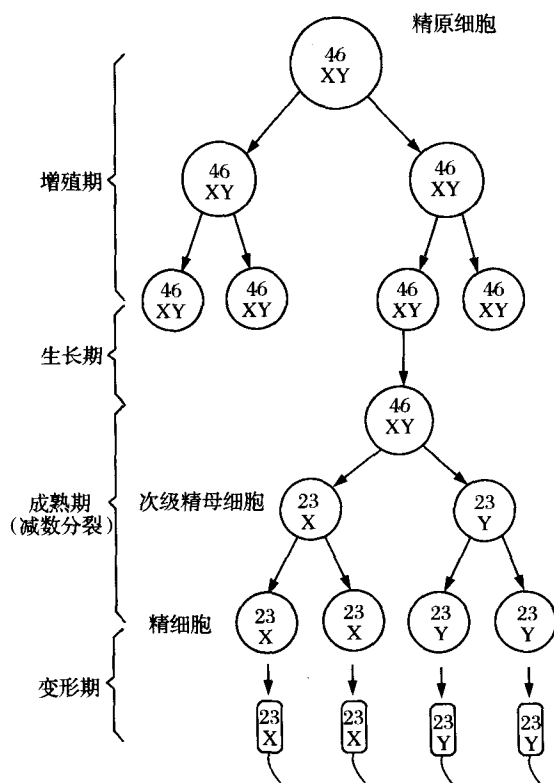


图1-1 精子的发生图解

人类男性在性成熟后,精原细胞可不断地进行增殖、生长,并通过减数分裂形成大量精子。其发生1个周期的时间约为2个月。正常男性一生中产生的精子数多如天文数字,约达 10^{12} ,即1万亿个。正常1次射出的精液达2~6 ml,其中含 $(3\sim4)\times 10^8$ 个精子。

排放的精子随管腔内容物再进入精直小管,继而汇集于睾丸网,再经由睾丸输出小管进入附睾。

1.2 精子的成熟和贮存

从睾丸产生的精子,形态上虽已成熟,但缺乏运动和受精能力。精子在附睾运行时,在附睾微环境的作用下逐渐获得运动和受精能力,此过程为精子的功能成熟

过程。这段运行时间大约需要3周。

在此过程中精子结构的改变,主要是精子核DNA与鱼精蛋白的结合越来越紧密。是什么因素使精子在附睾内成熟?这个问题尚未完全清楚,一般认为附睾内的酸碱度、附睾分泌的唾液酸、酸性糖蛋白、雄性激素以及在附睾浓缩的肉毒碱的存在都与这一过程有关。值得指出的是,精子在附睾内成熟速度不一,也不是在特定部位突然发生的,整个过程是渐进的。即使在附睾同一段取出的精子,有的已成熟,有的尚未成熟。显然,精子的运动和受精能力可同时在附睾获得,但有运动能力的精子不一定具有受精能力,而且精子离开机体后受精能力常比运动能力丧失快。人类离体精子受精能力能保持28~48小时,而运动能力却能维持48~60小时。此外,精子在附睾尾部贮存过久也会衰老,衰老的精子受精和运动能力均下降,即使能受孕,也易发生流产。

1.3 男性生殖激素及其调控

由下丘脑分泌的生殖激素是促性腺激素释放激素(GnRH);腺垂体分泌的主要生殖激素是促性腺激素,包括促卵泡激素(FSH)及黄体生成素(LH),而男性性腺睾丸分泌的生殖激素是睾酮(T)和抑制素。这三级器官、组织所分泌的激素之间存在着复杂而微妙的相互促进与制约关系。这个复杂的调控系统被称为下丘脑-垂体-性腺(睾丸)轴系。在这个轴系上,下丘脑分泌的GnRH刺激垂体分泌FSH和LH,当FSH与LH浓度过高时,又会反过来抑制GnRH的分泌。由于下丘脑和垂体位置较靠近,此反馈作用被称为短反馈抑制。垂体分泌的FSH促进睾丸精曲小管中的支持细胞分泌雄激素结合蛋白(ABP),而LH则刺激睾丸间质细胞合成分泌睾酮,当睾酮水平过高时,也会反馈作用于下丘脑和垂体,抑制LH的分泌。与此同时,支持细胞可产生抑制素,特异性地抑制FSH的分泌。由于睾丸距下丘脑、垂体较远,因此称为长反馈抑制。

近年来的研究表明,睾丸不仅是产生精子和分泌雄激素的器官,还是非常复杂的内分泌腺体。

2 人类卵子的发生

卵子发生的基本过程与精子发生相似,但无变形期,有以下特点(图1-2):

(1)卵子发生开始于胚胎早期的卵巢,从卵原细胞到成熟卵子的形成需经十几年至几十年。

(2)女性一生中由胚胎的卵巢发生上皮产生的卵原细胞有 $(2\sim3)\times10^6$ 个。胚胎发育到6个月,全部卵原细胞长成初级卵母细胞,但出生后只有400多个可继续

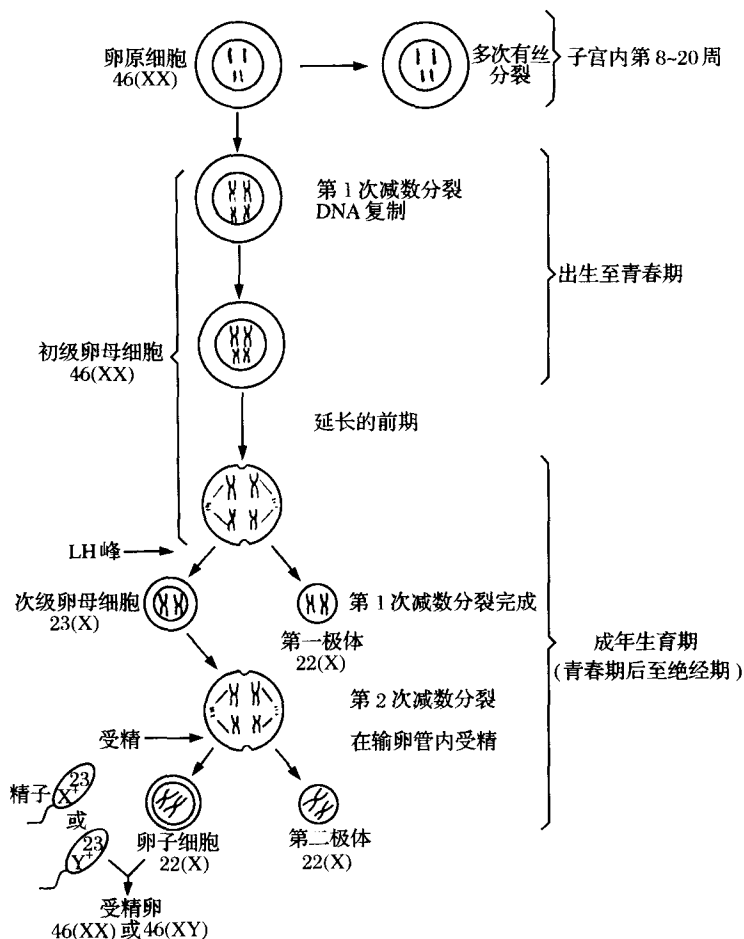


图 1-2 卵子细胞发育过程

发育,其他均退化、消失。

(3)个体出生后,可继续发育的初级卵母细胞,先发生 DNA 复制,在 12~50 年中都停留在第 1 次减数分裂前期的网期,为 46(XX)状态,即 23 个四分体。在性成熟后,每个月有 1 个占生理优势的卵泡的初级卵母细胞在 LH 强作用下分裂、成熟并排放,完成第 1 次减数分裂,此时产生的次级卵母细胞为 23(X),即 23 个二分体状态,同时产生第一极体。次级卵母细胞再开始进行第 2 次减数分裂并停止在第 2 次减数分裂中期。待受精完后才启动并完成第 2 次减数过程而形成卵细胞。如未受精,次级卵母细胞就不能完成减数分裂的全过程而死亡。

(4)1 个初级卵母细胞,一般只能产生 1 个卵细胞及 3 个极体。

当卵子在 40 岁排放时,这个初级卵母细胞已存在 40 年了。与精子在青春后期可以不断从精原细胞发育生成不同,该初级卵母细胞往往可因长期受内外因素如

射线、药物、激素变化影响及本身脱水、老化等,导致减数分裂过程中染色体不分离,从而产生染色体数目和结构等异常的卵细胞,与正常精子受精后也可产生染色体数目等异常的受精卵及后代,成为大于35岁的孕妇容易产生21三体综合征患儿等的重要原因。

(5)人类女性卵子减数分裂:女性胚胎发育3个月后,第1次减数分裂开始。4个月时至偶数期,7个月时至双线期,9个月时至网期(23个四分体),出生后绝大部分退化(12~50年)。在青春期的每个月中,在垂体分泌的黄体生成素(LH)刺激下,有1个占优势的初级卵母细胞开始继续完成第1次减数分裂,产生1个次级卵母细胞(23个二分体)及第一极体(23个二分体),这时减数分裂又停止下来。由于LH诱发排卵,在输卵管中如果受精,受精可促使完成第2次减数分裂,形成第二极体(23个一分体)及具有卵原核(23个一分体)和1个精子原核(23个一分体)的卵精融合细胞,卵原核和精原核是卵子和精子的染色体周围形成核膜后变成的,几个小时后,卵原核和精原核融合成1个细胞核(46个一分体),然后2个极体退化。受精卵形成后,可开始进入细胞分裂期(图1-3,1-4)。

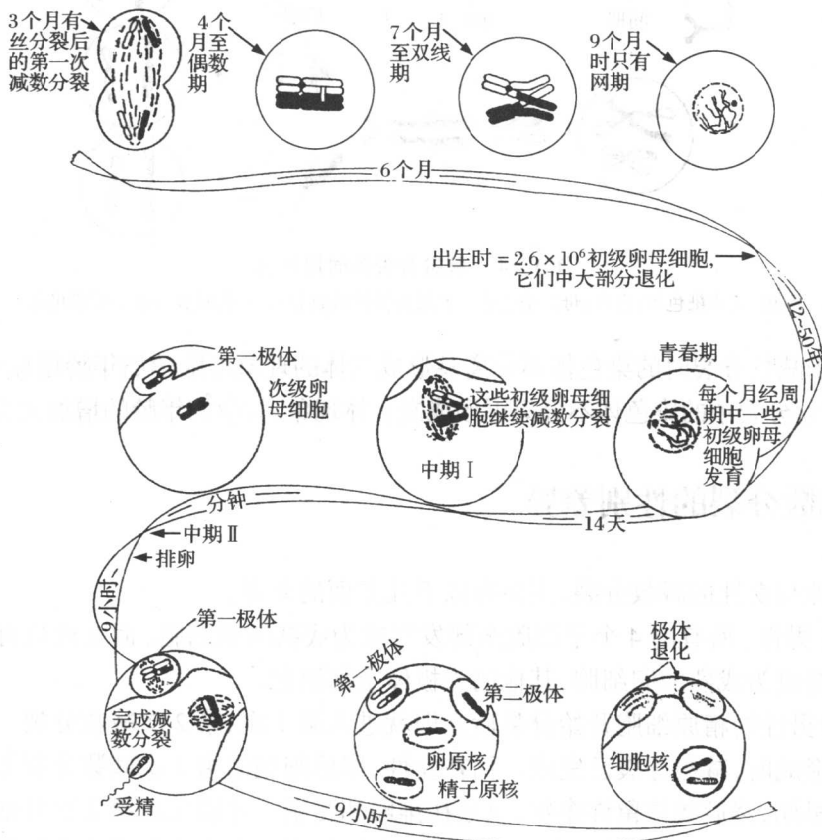


图1-3 人类女性减数分裂

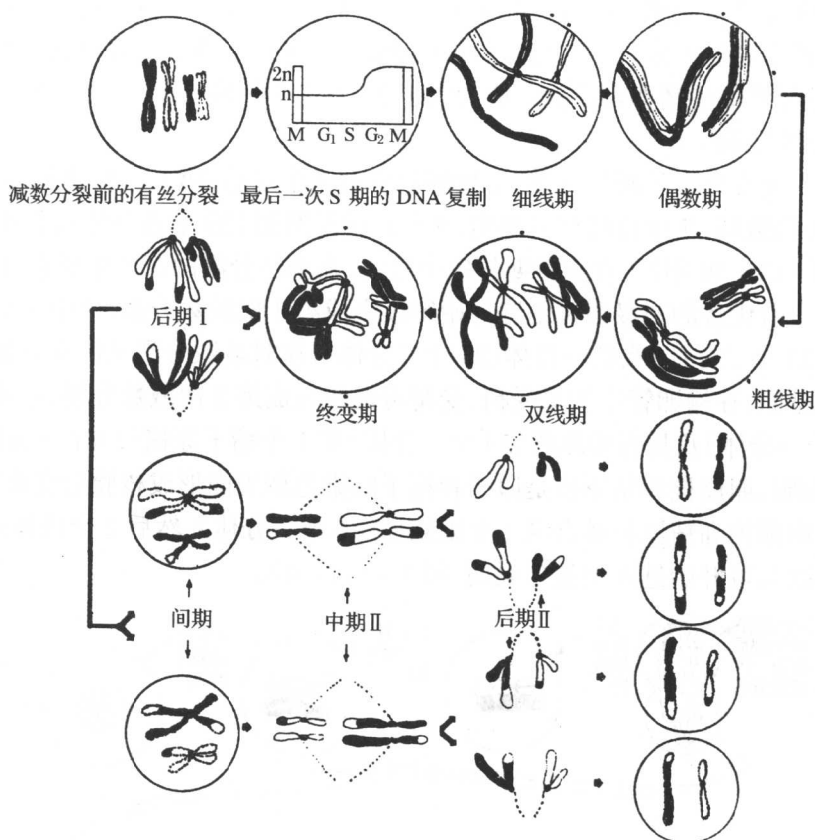


图 1-4 减数分裂各时相图解

黑色:父方染色体;白色:母方染色体。此图为男性减数分裂,女性减数分裂会形成极体

卵子减数分裂时的染色体不分离及形成三体的现象可随孕妇年龄增加而增加,然而,有丝分裂中的染色体不分离可形成嵌合体现象,与孕妇年龄的增加无关。

3 减数分裂的性别差异

男性与女性的减数分裂,主要有以下几方面的差异:

(1) 男性,所有的 4 个子细胞全部发育成为成熟的精细胞,而女性只有 1 个子细胞发育成为成熟的卵细胞,其他的为极体全部退化。

(2) 男性的精原细胞开始分裂后立即就进入第 1 次、第 2 次减数分裂。当成熟精细胞形成时,减数分裂已完成。而在女性,卵原细胞的第 1 次减数分裂开始于胚胎发育早期,然后要停留许多年,只是在排卵和受精后才能完成第 2 次减数分裂。

这些差异在人类遗传学中相当重要。女性的极体含有很少或不含细胞质,这